

**LUIZA HAENDCHEN BENTO**

**LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA  
DE 105 CASOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
FLORIANÓPOLIS, 2000-2009.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2010**

**LUIZA HAENDCHEN BENTO**

**LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA  
DE 105 CASOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
FLORIANÓPOLIS, 2000-2009.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do Curso: Prof. Dr. Carlos Eduardo Andrade Pinheiro**

**Professor Orientador: Profa. Joanita Ângela Gonzaga Del Moral**

**Professor Coorientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Marasciulo**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2010**

*À minha mãe.*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Isabel Vieira Haendchen e Luiz Augusto Martins Bento que me apóiam sempre, viabilizando minhas vontades e possibilitando as conquistas dos meus objetivos. Amo vocês.

Ao meu irmão, Roberto Haendchen Bento, pela amizade, por dividir comigo muitas dificuldades e pelas risadas.

A minha orientadora, Dr. Joanita Angela Gonzaga Del Moral pelo tempo despendido, atenção e ensinamentos, não só nesse trabalho, mas durante todo o curso. Com certeza um exemplo que levarei para minha vida.

Ao meu coorientador, Dr. Antonio Carlos Marasciulo, por toda a paciência, disponibilidade, tempo e conhecimento. Sem sua ajuda esse trabalho jamais teria se realizado.

Aos meus amigos, Evandro Amorim, Geisa Nery e a minha grande dupla Andréa Santos Soares por toda a companhia, amizade e apoio, por aturarem minhas reclamações e, sobretudo por tornarem esses seis anos inesquecíveis.

Aos meus amigos brusquenses, Cláudia Roberta Benvenuti Zen, Arthur Gonzales Massareli, Nathalia Wagner Yonk por me amarem apesar da minha ausência.

Ao meu namorado, Felipe P. Cabral, pelo amor e companheirismo. Tudo fica mais fácil contigo junto.

## RESUMO

**Objetivos:** Calcular sobrevida global dos pacientes com Leucemia Mielóide Aguda (LMA) atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Descrever características clínicas e comparar a sobrevida global em função da idade, do *performance status* (PS) e do número de leucócitos ao diagnóstico.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de análise de sobrevida. Foram incluídos os casos de LMA atendidos no HU-UFSC entre dezembro de 2000 a outubro de 2009. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, procedência, diagnóstico, exames complementares, PS, número de leucócitos ao diagnóstico, óbito, tratamento e resposta à terapia de indução. Para análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e para comparação entre curvas de sobrevida o teste de *logrank*.

**Resultados:** Na amostra de 105 pacientes, a maioria era do sexo masculino, com idade média de 49 anos. A Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA) foi a mais prevalente (28%). Dos pacientes que realizaram quimioterapia de indução, 69% com LPMA e 45% com leucemia não-LPMA apresentaram remissão completa. A mediana de sobrevida global foi de 4,17 meses (IC 95% 0,83 a 7,51). Os pacientes com PS 1 e 2 apresentaram maior sobrevida do que os com PS 3 e 4. Idade acima de 70 anos correlacionou-se com pior prognóstico.

**Conclusão:** Idade e PS foram fatores prognósticos, mas o número de leucócitos ao diagnóstico não. A mediana de sobrevida global foi de 4,17 meses e dos pacientes com leucemia não-LPMA foi de 2,07 meses. A média de sobrevida global nos casos de LPMA foi de 85,8 meses.

## ABSTRACT

**Objectives:** To calculate the overall survival of patients with acute myeloid leukemia (AML) treated at Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) as well as describe the clinical characteristics and compare the overall survival according to age, performance status (PS) and the number of leukocytes at diagnosis.

**Methods:** This is a study of survival analysis. The cases of AML assisted at HU-UFSC from December 2000 to October 2009 were included. The analyzed variables were age, sex, origin, diagnosis, PS, number of leukocytes in the diagnosis, death, treatment and response to induction therapy. The Kaplan-Meier method was used to survival analysis and the *logrank* test for comparison of survival curves.

**Results:** In the sample of 105 patients, the majority were male with mean age of 49 years. The Acute Promyelocytic Leukemia (APML) had the largest number of cases (28%). Those patients that were underwent induction chemotherapy, 69% with APML and 45% with non-APML leukemia had complete remission. The median overall survival was 4.17 months (CI 95% = 0.83 to 7.51). Patients with values of 1 and 2 in PS had better survival rates than those with values of 3 and 4. The older than 70 years had a worse prognosis.

**Conclusion:** Both age and PS were shown to be prognostic factors but the leukocyte count at diagnosis wasn't. The median overall survival was 4.17 months and from patients with non-APML leukemia was 2.07 months. The mean overall survival in LPMA cases was 85.8 months.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b>	Distribuição dos casos por faixa etária.....	13
<b>FIGURA 2.</b>	Distribuição dos casos por sexo.....	14
<b>FIGURA 3.</b>	Distribuição da procedência pelas mesorregiões de Santa Catarina.....	14
<b>FIGURA 4.</b>	Distribuição dos casos segundo o ano de ocorrência da LMA.....	15
<b>FIGURA 5.</b>	Comparação entre resposta a indução das LPMA e não-LPMA.....	18
<b>FIGURA 6.</b>	Curva da sobrevida global das LMAs em meses.....	18
<b>FIGURA 7.</b>	Comparação entre as curvas de sobrevida global das LPMA e não-LPMA.....	19
<b>FIGURA 8.</b>	Curva de sobrevida global dos pacientes com idade $\leq 70$ anos.....	20
<b>FIGURA 9.</b>	Curva de sobrevida global das leucemias não-LPMA com idade $\leq 70$ anos....	20
<b>FIGURA 10.</b>	Comparação entre as curvas de sobrevida global de pacientes com PS 1 e 2 (grupo1) e PS 3 e 4 ( grupo 2).....	21

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b>	Dados gerais dos pacientes segundo o ano da ocorrência da LMA.....	15
<b>TABELA 2.</b>	Distribuição dos casos por subtipo de LMA.....	16
<b>TABELA 3.</b>	Classificação dos casos segundo o número de leucócitos no diagnóstico.....	16
<b>TABELA 4.</b>	Classificação dos pacientes pelo <i>performance status</i> .....	16
<b>TABELA 5.</b>	Classificação conforme a citogenética.....	16
<b>TABELA 6.</b>	Classificação dos pacientes segundo o tratamento realizado.....	17
<b>TABELA 7.</b>	Resposta à terapia de indução dos pacientes com LPMA.....	17
<b>TABELA 8.</b>	Resposta à terapia de indução nos pacientes com leucemia não-LPMA.....	17



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ATRA</b>	Ácido transretinóico
<b>CIVD</b>	Coagulação intravascular disseminada
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>FAB</b>	Grupo franco-americano-britânico
<b>FISH</b>	Hibridação in situ por imunofluorescência
<b>HU/UFSC</b>	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
<b>LDH</b>	Desidrogenase láctica
<b>LMA</b>	Leucemia Mielóide Aguda
<b>LPMA</b>	Leucemia Promielocítica Aguda
<b>MO</b>	Medula Óssea
<b>OMS</b>	Organização mundial da saúde
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>PS</b>	<i>Performance status</i> segundo o ECOG
<b>SMD</b>	Síndrome Mielodisplásica

## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO .....</b>	<b>i</b>
<b>FOLHA DE ROSTO .....</b>	<b>ii</b>
<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>iii</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>iv</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>iv</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>x</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1. OBJETIVOS .....	7
2. MÉTODOS.....	8
3.1 Delineamentos da pesquisa .....	8
3.2 Local .....	8
3.3 Critérios de inclusão e exclusão .....	8
3.4 Protocolo de investigação.....	8
3.5 Análise dos dados.....	12
3. RESULTADOS.....	13
4. DISCUSSÃO .....	22
5. CONCLUSÕES .....	25
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>26</b>
<b>NORMAS ADOTADAS .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>29</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma doença heterogênea caracterizada pela proliferação clonal e por bloqueio maturativo variável das células hematopoiéticas progenitoras, os blastos, com substituição difusa da medula óssea (MO) por células neoplásicas<sup>1-3</sup>. O acúmulo dessas células pode ou não envolver o sangue periférico; e infiltrar fígado, baço, linfonodos, sistema nervoso central e outros tecidos<sup>1,4</sup>.

A etiologia da doença ainda é desconhecida, no entanto, a ativação de proto-oncogenes e as mutações em genes supressores que regulam o ciclo celular parecem estar envolvidas na patogênese das leucemias. Essas levariam a perda dos mecanismos normais controladores da proliferação, diferenciação e morte celular programada, permitindo o surgimento e expansão dos clones leucêmicos<sup>1,2</sup>.

Gilliland e colaboradores sugerem que os blastos leucêmicos surgem a partir de blastos normais que sofreram dois tipos de dano genético. O primeiro (classe um) resulta na ativação constitutiva de receptores de membrana, como RAS e receptores tirosina-quinase (ex: FTL3 ou c-KIT). Essa ativação, por diversas vias, confere um aumento na sobrevivência e na proliferação dos blastos afetados, permitindo-lhes a expansão clonal. Em ratos, essas alterações genéticas promovem uma desordem mieloproliferativa, mas não LMA. O segundo tipo (classe dois) pode ser exemplificado por um aumento na expressão de genes HOX ou pela fusão de genes como na t(8;21) ou inv(16). Essas alterações bloqueiam a diferenciação mielóide, gerando retardo maturativo. No entanto, como na classe um, essa alteração sozinha não gera LMA. A LMA surgirá apenas se as duas alterações, classes um e dois, estiverem concomitantemente presentes. É mais provável que as duas mutações ocorram simultaneamente do que apenas uma delas, o que reforça a hipótese sugerida<sup>5-7</sup>.

A LMA corresponde a 30% das leucemias em adultos e 0,6% do total de cânceres<sup>8</sup>. São diagnosticados anualmente na Europa<sup>8</sup> e Estados Unidos<sup>5</sup>, respectivamente, 18.300 e 11.000 casos. A incidência média americana é de 3,4 casos a cada 100.000 habitantes e varia de 1,2/100.000 em menores de trinta anos a 20/100.000 em maiores de oitenta anos<sup>9</sup>. No Brasil, dados do Inca registraram 9,9 casos novos por 100.000 habitantes/ano em adultos nos últimos anos<sup>10</sup>; a estimativa de casos novos masculinos por 100.000 habitantes em 2010 de acordo com a região geográfica é de 5,16 para o centro-oeste; 4,25 para o nordeste; 3,83 para o norte; 5,98 para o sudeste e 6,94 para o sul<sup>11</sup>. A idade média do diagnóstico é de 65 anos<sup>3</sup>. Há um predomínio no sexo masculino, com proporção de 3:2. Apesar da distribuição universal, a doença é mais freqüente nas áreas urbanas e industrializadas<sup>10</sup>.

Geralmente, a LMA surge sem motivo aparente<sup>12</sup>. Porém, algumas vezes, podem ser identificadas possíveis causas como quimioterapia prévia, radiação ionizante e exposição a benzeno<sup>5</sup>. O tabagismo é a principal forma de exposição ao benzeno; fumantes apresentam risco relativo de 1,2 a 2,3 quando comparados a população geral<sup>5</sup>. Pacientes sobreviventes de bomba atômica demonstram alto risco de desenvolver a doença, assim como trabalhadores de indústrias nucleares<sup>5</sup>. Em alguns estudos, a radiação não ionizante também mostrou relação de risco, com aumento da incidência em eletricitistas e indivíduos expostos a redes de alta tensão<sup>8</sup>. Agricultores, devido à exposição a herbicidas e pesticidas, também apresentam incidência maior que a população geral<sup>8</sup>.

Algumas síndromes, devido à fragilidade da cromatina apresentam maior incidência de leucemia, por exemplo, síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, síndrome de Kostmann e Wiskott-Aldrich. Outras, como Down, Klinefelter e Patau, também apresentam incidência aumentada para a doença<sup>3</sup>.

Os sinais e sintomas da doença são variados e muitas vezes inespecíficos, causados, sobretudo pelas citopenias, resultado da falência da MO. Os blastos leucêmicos, além de apresentarem bloqueio maturativo, impedem que os blastos normais se diferenciem. Essa inibição é causada por várias citocinas produzidas por células doentes<sup>5,13</sup>. Tipicamente, os pacientes se apresentam com astenia, hemorragia, febre e infecção<sup>14</sup>. Apenas 10% apresentam no diagnóstico mais de 100.000x10<sup>6</sup>/L leucócitos. Esses pacientes possuem risco aumentado de desenvolver invasão do sistema nervoso central, síndrome da lise tumoral e leucostase. As duas últimas são consideradas emergências oncológicas. Outros sinais e sintomas menos frequentes são hepatomegalia, esplenomegalia, linfonodomegalia, dor óssea, infiltração gengival e alterações de coagulação como CIVD<sup>14</sup>.

O diagnóstico de LMA é feito através da análise do sangue periférico e da MO após a suspeita clínica. Demonstrar o acúmulo de blastos resultante do bloqueio maturativo característico da doença é essencial para o diagnóstico. Embora a morfologia das células continue sendo a base para o diagnóstico, técnicas adicionais, incluindo imunofenotipagem, avaliação citogenética e estudos da genética molecular, tornaram-se, em alguns casos, ferramentas complementares obrigatórias<sup>1,15</sup>. O uso desses procedimentos diagnósticos permite a identificação do tipo celular envolvido na leucemogênese, o que é fundamental para orientar a terapêutica e determinar, até certo ponto, o prognóstico das leucemias.

As leucemias são classificadas com base no tipo celular envolvido e no estado de maturidade das células leucêmicas<sup>1</sup>. O primeiro sistema de classificação usado é do grupo franco-americano-britânico (FAB) desenvolvido em 1975. Esse propôs seis subtipos baseados estritamente nos critérios morfológicos e citoquímicos. Essa classificação foi revisada em

1985 quando foram acrescentados dois novos subtipos<sup>2,16,17</sup>. Para a classificação FAB é recomendado que sejam analisadas 500 células da MO. O diagnóstico é feito se ao menos 30% forem mieloblastos, com 3% positivos para Sudan Black ou mieloperoxidase, exceto para a M6 e a M3, cujo diagnóstico é distinto<sup>8</sup>.

Atualmente, o sistema utilizado é o da Organização Mundial de Saúde (OMS). Acrescentou-se a imunofenotipagem e, sobretudo, a citogenética na classificação. A quantidade mínima de blastos na MO passou para 20%, incorporando assim vários casos anteriormente classificados como Síndrome Mielodisplásica (SMD). Os blastos devem mostrar origem mielóide, definida principalmente pela presença CD33 e CD13. Pacientes com uma das quatro principais alterações citogenéticas t(8;21), inv(16), t(16;16) e t(15;17), podem ser diagnosticados mesmo com menos de 20% de blastos na MO. A imunofenotipagem, além de auxiliar no diagnóstico das leucemias M1, M2, M3, M4, M5 e M6, é essencial para o diagnóstico da M0, M7 e da leucemia bifenotípica<sup>2</sup>. A classificação da OMS melhor reconhece a diversidade da doença e seu prognóstico<sup>18,19</sup>. O **Quadro 1** mostra as duas classificações e sua correlação.

A citogenética e os estudos moleculares frequentemente detectam anormalidades dentro do clone leucêmico, podendo sugerir diagnóstico e/ou prognóstico. As aberrações citogenéticas adquiridas são detectadas em 55-75% dos pacientes recentemente diagnosticados com LMA<sup>8,9</sup>. A pesquisa citogenética é convencionalmente feita pela análise microscópica dos cromossomos das células da MO durante a metáfase. A análise do cariótipo pode ser complementada por técnicas de hibridização in situ por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR), importantes para confirmar a presença de rearranjos recorrentes<sup>3,20</sup>.

A LMA, se não tratada, é fatal em um período de dias a semanas. Por se tratar de uma doença bastante heterogênea, o prognóstico e a resposta ao tratamento são extremamente variados. Os fatores prognósticos podem ser didaticamente divididos em fatores clínicos e biológicos<sup>8</sup>.

Dentre os fatores clínicos destaca-se a idade. Os índices de sobrevida global e de resposta ao tratamento são menores quanto maior a idade do paciente. Pacientes idosos toleram menos as terapias intensivas e apresentam doença mais agressiva com padrões de citogenética desfavorável. Leucemias derivadas de doenças hematológicas, como a SMD, apresentam pior prognóstico, assim como pacientes com *performance status* (PS) segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) avançado, grande quantidade de blastos na MO e desidrogenase láctica (LDH) aumentada ao diagnóstico<sup>8</sup>.

**Quadro 1.** Classificações das LMAs e correlação entre elas.

OMS	FAB
Leucemia Mielóide Aguda com t(8;21)(q22;q22), ( <i>AML1/ETO</i> )	
Leucemia Mielóide Aguda com inv(16)(p13q22) ( <i>CBFβ/MYH11</i> )	
Leucemia promielocítica aguda (LMA com t(15;17)(q22;q12), ( <i>PML/RARα</i> ), variantes	M3
Leucemia Mielóide Aguda com 11q23 ( <i>MLL</i> ) anormalidades	
Leucemia Mielóide Aguda com displasia de múltiplas linhagens – com ou sem SMD prévia	
Leucemia Mielóide Aguda e SMD, relacionada a terapia alquilante, inibidor da topoisom.II	
Leucemia Mielóide Aguda Minimamente diferenciada	M0
Leucemia Mielóide Aguda sem Maturação	M1
Leucemia Mielóide Aguda com Maturação	M2
Leucemia mielomonocítica aguda	M4
Leucemia monoblástica e monocítica aguda	M5
Eritroleucemia e Leucemia eritróide aguda	M6
Leucemia megacarioblástica aguda	M7
Leucemia basofílica aguda	
Panmielose aguda com mielofibrose	
Sarcoma mielóide	
Leucemia Aguda de Linhagem ambígua	

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2008.

Dentre os fatores biológicos, a citogenética é o principal. Essa pode ser classificada em três categorias prognósticas<sup>8</sup>:

- Citogenética favorável: t(15;17), inv(16), t(16;16) e t(8;21). Correspondem a 25% dos pacientes e aparecem principalmente em indivíduos jovens e LMA *de novo*. Mesmo quando associadas a alterações de pior prognóstico, apresentam boa resposta ao tratamento.
- Citogenética intermediária: cariótipo normal, trissomia do cromossomo 8, 6 ou 22. Cerca de 45-60% dos pacientes com LMA apresentam esse padrão.
- Citogenética desfavorável: -7, -5, del(5q), t(6;9), t(9;22), t(11;19) inv(3)/t(3;3) e cariótipos complexos. Cerca de 10% dos pacientes apresentam cariótipo desfavorável, em sua maioria idosos e/ou com história de SMD e exposição prévia a quimioterápicos.

As técnicas de biologia molecular possibilitaram a detecção de alterações gênicas em muitos cariótipos considerados normais. Essas alterações possivelmente serão os principais determinantes de prognósticos e alvo de tratamento no futuro<sup>12</sup>.

Outros fatores biológicos associados a mau prognóstico são as leucemias classificadas como M0, M5, M6 e M7, CD34 positivo, displasia nas três linhagens progenitoras no diagnóstico e displasia medular após remissão. Já a presença de bastonetes de Auer e as leucemias classificadas como M3 e M4, são características biológicas de bom prognóstico<sup>8</sup>.

O tratamento da LMA pode ser dividido em duas fases: terapia de indução e terapia pós remissão, iniciada após a remissão completa. O objetivo da terapia de indução é restaurar a função da MO. Essa terapia inicial é normalmente composta por uma antraciclina administrada por três dias associada à citarabina por sete dias (esquema 3+7). O esquema mais comumente administrado consiste em três dias de daunorrubicina (45-60mg/m<sup>2</sup>) e sete dias de citarabina (100-200mg/m<sup>2</sup>). O uso de outras antraciclinas como idarrubicina e mitoxantrona não altera os índices de remissão e de sobrevida<sup>18</sup>. Os benefícios da quimioterapia são maiores nos pacientes jovens, já que esses suportam melhor o tratamento e as características biológicas da doença tendem a ser mais favoráveis.

Após atingir remissão completa é necessário um tratamento pós-remissão, com o objetivo de prevenir recidivas e aumentar a sobrevida global. As opções são a quimioterapia e transplantes de MO autólogos ou alogênicos. O mesmo esquema quimioterápico de indução pode ser usado como tratamento pós remissão<sup>18</sup>.

A taxa de remissão completa após indução pode variar de 40-80% dependendo da população estudada<sup>8</sup>. Define-se remissão completa quando o número de blastos é menor que 5% na MO e há mais de 1.000 neutrófilos e 100.000 plaquetas no sangue periférico<sup>5</sup>. Aproximadamente 10-20% dos pacientes morrem durante a quimioterapia de indução; esse número aumenta quanto maior a idade da população estudada. Apenas 20-30% dos pacientes apresentarão sobrevida longa livre de doença<sup>5</sup>.

Os protocolos de tratamento devem nortear a conduta, no entanto, o tratamento da LMA deve ser bastante individualizado; baseado, sobretudo, nos fatores prognósticos do paciente. Em pacientes idosos com comorbidades podem ser utilizados tratamentos menos agressivos, com menor chance de atingir remissão completa. Enquanto observamos melhora nos resultados dos tratamentos em pacientes jovens com LMA nas últimas décadas, o progresso das alternativas terapêuticas nos pacientes idosos tem sido pouco satisfatório, essa que constitui a principal faixa etária atingida pela doença.

As leucemias promielocíticas agudas (LPMAs) constituem um grupo distinto dentre as LMAs. Epidemiologicamente são mais comuns em jovens e com maior incidência em países de colonização latina, correspondendo a cerca de 20-25% das LMAs. Clinicamente, diferem das outras LMAs por estarem altamente relacionadas à coagulopatias, responsáveis pela mortalidade precoce desses pacientes<sup>21</sup>. Esse subgrupo é caracterizado pela presença de t(15;17) que resulta na fusão PML-RAR $\alpha$ , derivado da justaposição entre o gene PML no cromossomo 15 e o gene do receptor do ácido retinóico  $\alpha$  (RAR  $\alpha$ ) no cromossomo 17<sup>9</sup>. O ácido transretinóico (ATRA), derivado da vitamina A, possui a habilidade de induzir diferenciação e apoptose nos promielócitos, resultando em altos índices de remissão

completa<sup>9,22</sup>. Desde a introdução do ATRA, a taxa de remissão completa varia de 90-95% e a taxa de sobrevida em cinco anos é de 74%<sup>23</sup>. A LPMA é o primeiro subtipo de LMA tratada com um agente específico para sua mutação genética<sup>9</sup>.

A LMA continua representando um desafio para os especialistas e mesmo com o melhor entendimento da fisiopatogenia da doença e com o desenvolvimento de drogas mais modernas, a sobrevida global e livre de doença ainda são insatisfatórias. Persiste o desafio de encontrar novas modalidades terapêuticas para a doença.

Este trabalho objetiva apresentar a sobrevida global dos pacientes com diagnóstico de LMA atendidos no HU-UFSC comparando com dados preexistentes, principalmente na literatura nacional.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Análise de sobrevida dos casos de LMA atendidos no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina – HU/UFSC entre dezembro de 2000 e outubro de 2009.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Descrição das características demográficas dos pacientes com LMA atendidos no HU-UFSC entre dezembro de 2000 e outubro de 2009.
2. Descrição das características clínicas dos pacientes com LMA atendidos no HU-UFSC entre dezembro de 2000 e outubro de 2009.
3. Calcular a sobrevida global das LMAs tratadas no HU-UFSC no período estudado.
4. Comparar a sobrevida global dos pacientes com LMA em função da faixa etária e PS.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Delineamentos da pesquisa

Este é um estudo de análise de sobrevivência.

### 3.2 Local

O estudo foi realizado no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

### 3.3 Procedimentos

A coleta de dados foi realizada no ano de 2010 a partir de prontuários médicos disponibilizados pelo Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos (SAME) do HU-UFSC. Os exames complementares foram acessados através do serviço de informática do hospital. Foi utilizada uma ficha de coleta de dados padronizada (**Anexo 1**). Em agosto de 2010 foi realizado contato telefônico com os pacientes que permaneciam há mais de um ano sem registro no hospital.

### 3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo todos os casos de LMA atendidos no HU-UFSC com diagnóstico entre dezembro de 2000 a outubro de 2009. Foram excluídos os pacientes cujas informações não permitiram determinar o início do seguimento.

### 3.5 Protocolo de investigação

Para este estudo foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo, idade, profissão do paciente, procedência, data do diagnóstico, diagnóstico, comorbidades, *performance status* ao diagnóstico, número de leucócitos ao diagnóstico, tratamento realizado, exames complementares, análise citogenética, resposta ao tratamento, recidiva, data do óbito, causa do óbito e data do último registro do paciente no hospital.

As variáveis foram definidas conforme o **Quadro 2**.

#### **Quadro 2.** Variáveis analisadas

NOME	DEFINIÇÃO	OPERACIONALIZAÇÃO
Sexo	Masculino ou feminino	1.Masculino 2.Feminino
Idade	Idade em anos no momento no diagnóstico	Variável contínua
Procedência	Município no qual o paciente reside no momento do diagnóstico.	Variável discreta
Profissão	Última profissão desempenhada pelo paciente. Foram consideradas profissões de risco: agricultor, carpinteiro, pintor, eletricista, trabalhador de usina nuclear.	Variável discreta
Data do diagnóstico	Dia, mês e ano na qual foi realizado o diagnóstico de LMA por mielograma ou imunofenotipagem mostrando mais de 20% de blastos clonais de origem mielóide na MO.	dd/mm/aa
Diagnóstico	Qual o subtipo de LMA, diagnosticado por mielograma ou imunofenotipagem, baseado na classificação da OMS.	Classificação segundo a OMS ( <b>Quadro 1</b> )
Comorbidades	Outras doenças que o pacientes apresenta no momento do diagnóstico, sejam hematológicas ou não.	Variável discreta
<i>Performance status</i> - ECOG	Escala que permite avaliar a capacidade funcional do paciente.  PS 0 – assintomático PS 1 – sintomas da doença, mas deambula e segue a vida normal. PS 2 – fora do leito mais de 50% do tempo. PS 3 – no leito mais de 50% do tempo. PS 4 – preso ao leito.	0. PS 0 1.PS 1 2.PS 2 3.PS 3 4.PS 4
Leucócitos	Número de leucócitos no hemograma ao diagnóstico, antes do início do tratamento.  Considerado favorável quando houver menos de 20.000 leucócitos; intermediário de 20.001 a 100.000 e desfavorável quando maior ou igual a	1.Favorável 2.Intermediário 3. Desfavorável.

	100.001.	
Data do mielograma pós tratamento de indução.	Data da realização do mielograma após o final da quimioterapia de indução.	dd/mm/aa
Mielograma pós tratamento de indução	Conclusão do mielograma realizado após a quimioterapia de indução.	Variável discreta
Data da imunofenotipagem pós tratamento de indução	Data da realização da imunofenotipagem após a quimioterapia de indução.	dd/mm/aa
Imunofenotipagem pós tratamento de indução	Conclusão da imunofenotipagem realizada após a quimioterapia de indução; marcadores positivos e negativos.	Variável discreta
Citogenética	Exame realizado ou não. Análise citogenética foi conclusiva ou inconclusiva. Se conclusiva classificada em: - Favorável quando: t(15;17), inv(16); t(16;16) e t(8;21). - Intermediário: cariótipo normal, trissomia do 8, 6 ou 22. - Desfavorável: -7, -5, del(5q), t(6;9), t(9;22), t (11;19) inv(3)/t(3;3) e cariótipos complexos. Quando o cariótipo mostrar alterações diferentes das acima citadas, será classificada como intermediário.	1.Não Realizado 2.Inconclusivo 3.Favorável 4.Intermediário 5.Desfavorável
Data do início do tratamento	Dia, mês e ano no qual foi iniciado tratamento quimioterápico. Se realizar indução será considerado a data do início desse esquema.	dd/mm/aa
Esquema de tratamento	Qual o tratamento realizado, classificado em três categorias: - Indução padrão: para leucemia não-LPMA esquema quimioterápico com sete dias de citarabina e três dias de antraciclina (esquema 7+3) ou quatro dias de citarabina em doses altas (maior que	1.Indução Padrão 2.Paliativo 3.Citorredução

	<p>1g/m<sup>2</sup>) e três dias de antraciclina. Para LPMA sete dias de citarabina, três dias de antraciclina e tretinoína ou três dias de antraciclina e tretinoína.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citorredução: pacientes que receberam apenas hidroxiuréia ou antraciclina.</li> <li>- Paliativo: Pacientes que receberam quimioterapia oral e/ou subdose de medicações quimioterápicas sem objetivo de cura ou pacientes que receberam apenas tratamento suportivo.</li> </ul>	
Resposta a terapia de indução	<p>Qual a resposta ao final do tratamento de indução, avaliada por hemograma, mielograma e/ou imunofenotipagem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissão completa : quando há menos de 5% de blastos na medula óssea e mais de 1.000 neutrófilos e 100.000 plaquetas no sangue periférico.</li> <li>- Refratariedade: quando há mais de 5% de blastos na medula óssea ou menos de 1.000 neutrófilos ou 100.000 plaquetas no sangue periférico.</li> <li>- Óbito relacionado à indução: pacientes que morreram devido às complicações da pancitopenia durante ou logo após o término da quimioterapia de indução.</li> </ul>	<p>1.Remissão completa 2.Refratariedade 3.Óbito relacionado a indução.</p>
Data da remissão completa	Dia, mês a ano na qual foi constatado por hemograma, mielograma e/ou imunofenotipagem a presença de menos de 5% de blastos na medula óssea, mais de 1.000 neutrófilos e 100.000 plaquetas no sangue periférico.	dd/mm/aa
Recidiva da doença	Pacientes que após atingir a remissão completa, descrita acima, voltaram a apresentar mais 5% de blastos na medula óssea.	<p>1.Sim 2.Não</p>
Data da recidiva	Dia, mês e ano da recidiva, se houver.	dd/mm/aa
Data do último registro	Dia, mês e ano na qual se obtiveram as últimas informações do pacientes, seja através de consulta médica, registro no prontuário, exames complementares ou contato telefônico.	dd/mm/aa

Óbito	Qual o desfecho do paciente no momento do último registro.	1. Sim 2. Não
Data do óbito	Dia, mês e ano na qual o paciente faleceu, seja em decorrência da LMA ou não.	dd/mm/aa

### 3.5 Análise dos dados

Para construção das tabelas foi usado o Microsoft Office Excel 2007. Para análise de sobrevida foi utilizado SPSS 10.

Para análise de sobrevida foi utilizada o método de Kaplan-Meier e o teste de significância utilizado foi o *Logrank*.

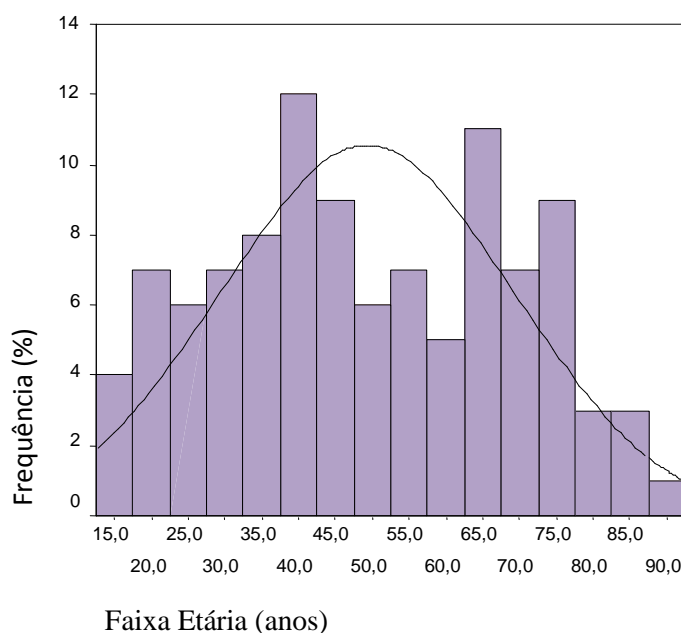
### 3.6 Aspectos éticos.

Esse trabalho foi aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina. Processo 913; FR359548. (**Anexo 2**)

## 2 RESULTADOS

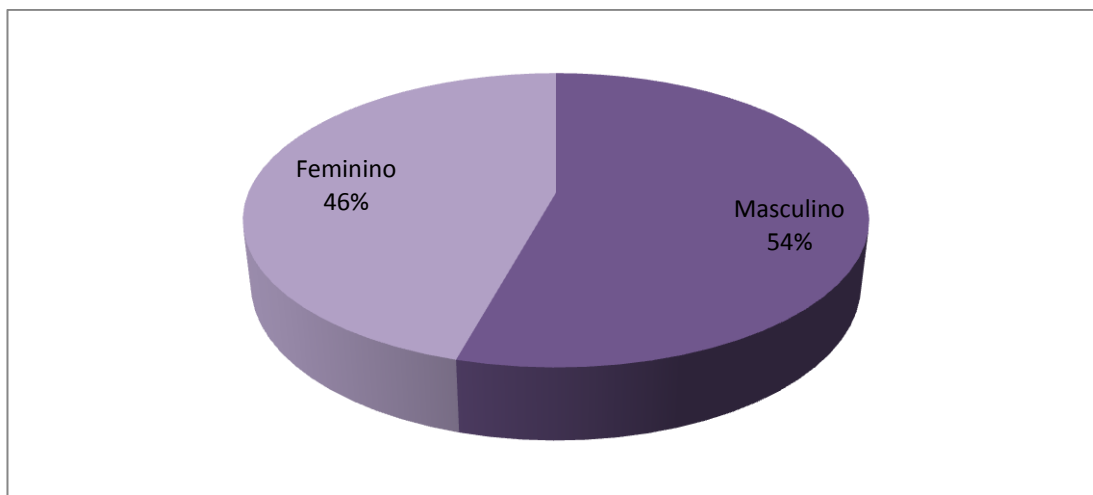
No período entre dezembro de 2000 e outubro de 2009 foram atendidos, no HU-UFSC, 109 pacientes com LMA. Quatro casos foram excluídos do estudo, dois por não constar a data do diagnóstico e os demais por transferência para outra unidade hospitalar antes do início do tratamento.

Ao diagnóstico, a amplitude etária variou entre 15 e 89 anos de idade. A idade média foi de 49,3 (desvio padrão [DP]  $\pm 19,8$ ) anos, e a mediana de 47 anos (**Figura 1**). A razão entre homens e mulheres acometidos foi de 1,1:1, com 57 homens e 48 mulheres (**Figura 2**). Dentre as ocupações foram identificados dezesseis (15,23%) pacientes com profissões reconhecidamente de risco; desses quatorze (13,3 %) eram agricultores e dois (1,9%) carpinteiros.

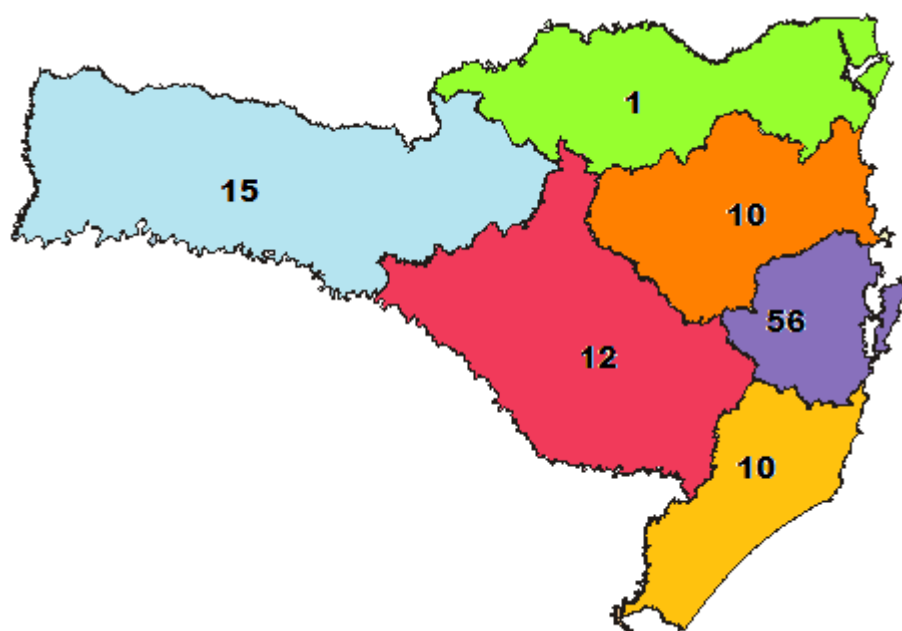


**Figura 1.** Distribuição dos casos por faixa etária.

Quanto à procedência dos pacientes, 104 pacientes eram do Estado de Santa Catarina e um do Rio Grande de Sul. A mesorregião de Santa Catarina com maior número de casos foi a da Grande Florianópolis, com 56 (53,3%); desses 34 (32,3%) eram provenientes da cidade de Florianópolis. A mesorregião do Oeste, com quinze casos (14,2%), foi a segunda com o maior número, seguida pela Serrana com doze (11,4%). (**Figura 3**).



**Figura 2.** Distribuição dos casos por sexo.



**Figura 3.** Distribuição da procedência dos pacientes pelas mesorregiões do Estado de Santa Catarina.

De acordo com a distribuição dos atendimentos por ano, foi observado maior número de pacientes no ano de 2005 com dezesseis, seguido pelos anos de 2003 e 2008 com quinze cada. (Tabela 1); (Figura 4).

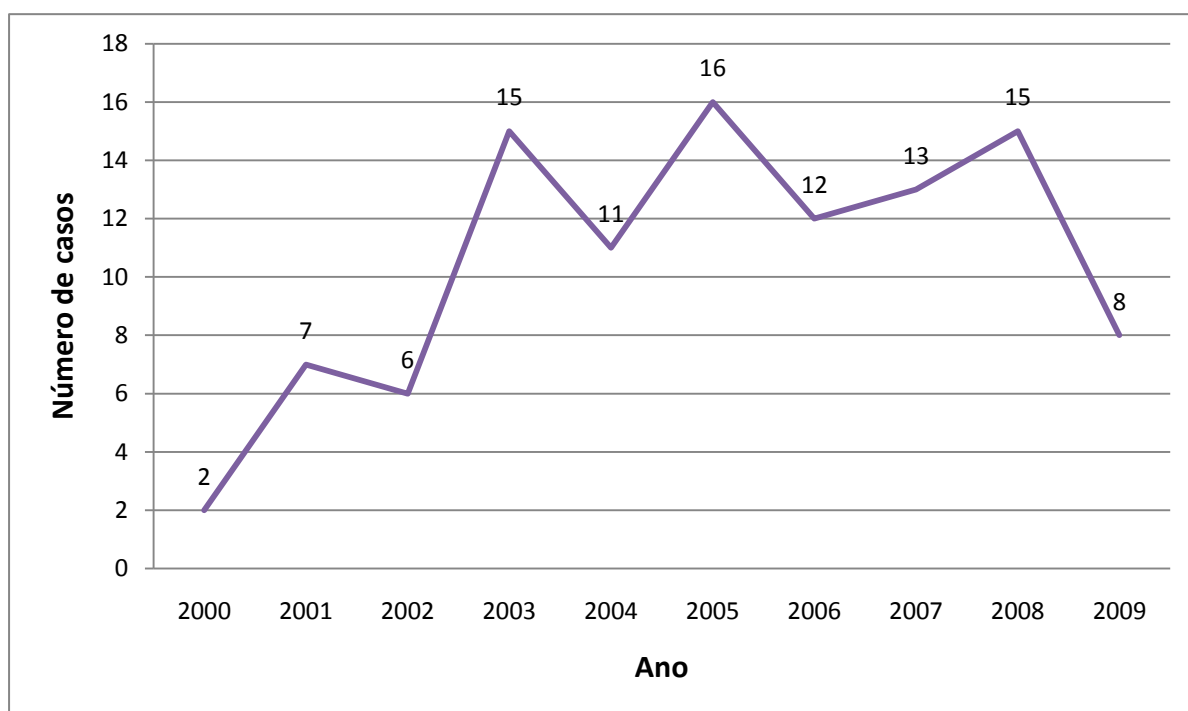


**Tabela 1.** Dados gerais dos pacientes segundo o ano da ocorrência da LMA.

Dados	2000*	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009*
Nº de pacientes	2	7	6	15	11	16	12	13	15	8
Sexo (M/F)	2/0	3/4	5/1	10/1	4/5	9/7	7/6	5/8	5/10	6/2
Idade	45-71	19-75	30-75	15-81	30-87	18-75	15-78	23-89	15-87	23-71
Não-M3	0	4	5	12	7	12	12	7	10	5
M3	2	3	1	4	2	4	1	6	5	3

\* 01/12/2000 a 30/12/2000

\*01/01/2009 a 31/10/2009

**Figura 4.** Distribuição dos casos segundo o ano de ocorrência da LMA.

As LPMAs foram responsáveis por 29 (28%) casos, sendo o subtipo mais prevalente. A Leucemia Mielóide Aguda Sem Maturação foi a segunda com maior número de casos, dezenove (18%). Dentre as leucemias não-LPMAs, 59 (77,6%) foram LMAs *de novo* e dezessete (22,3%) foram secundárias a outras doenças hematológicas como a SMD. (**Tabela 2**).

Os fatores prognósticos analisados foram: a idade, o número de leucócitos no diagnóstico, o PS e a citogenética.

Em relação ao número de leucócitos, constatou-se que a maioria dos pacientes, 72 (68,7%) apresentava menos de 20.000 ao diagnóstico. (**Tabela 3**).

Analisando o PS, 34 (32,4%) pacientes apresentavam PS 2 e 29 (27,6%), PS 4. (**Tabela 4**).

**Tabela 2.** Distribuição dos casos por subtipo de LMA.

<b>OMS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Minimamente diferenciada	2	2
Sem Maturação	19	18
Com Maturação	10	10
Promielocítica Aguda	29	28
Mielomonocítica	13	12
Monoblástica e monocítica	12	11
Eritroleucemia	2	2
Com displasias de múltiplas linhagens	9	9
Bifenotípica	3	3
Sem definição	6	6
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

**Tabela 3.** Classificação dos casos segundo o número de leucócitos no diagnóstico.

<b>Número de leucócitos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Leucócitos $\leq 20.000$	72	68,5
Leucócitos $> 20.000$ e $\leq 100.000$	20	19,6
Leucócitos $> 100.000$	13	12,4
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.** Classificação dos pacientes pelo *performance status* (PS).

<b><i>Performance status</i></b>	<b>N</b>	<b>%</b>
PS 0	0	0
PS 1	1	1
PS 2	34	32,4
PS 3	41	39
PS 4	29	27,6
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

O estudo citogenético foi realizado em 47 (44,76%) pacientes, sendo que 37 casos apresentaram análise citogenética conclusiva, catorze (37,8) foram classificados como de prognóstico favorável e dez (27%) de prognóstico desfavorável. (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Classificação conforme a citogenética.

<b>Citogenética</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Não realizado	58	55,2
Inconclusivo	10	9,5
Favorável	14	13,3
Intermediário	13	12,4
Desfavorável	10	9,5
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

Em relação ao tratamento realizado, 84 (80%) pacientes receberam quimioterapia de indução padrão. Todas os pacientes com LPMA receberam indução e 55 (72,5%) pacientes com leucemia não-LPMA(Tabela 6).

**Tabela 6.** Classificação dos pacientes segundo o tratamento realizado.

<b>Tratamento</b>	<b>LPMA</b>	<b>%</b>	<b>Não-LPMA</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Indução Padrão	29	100	55	72,5	84	80
Citorredução	0	0	5	6,5	5	4,8
Paliativo	0	0	16	21	16	15,2
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

Dos 29 pacientes com LPMA que realizaram terapia de indução, vinte (68,9%) apresentaram remissão completa e houve cinco (17,2%) óbitos durante a pancitopenia pós-indução (Tabela 7).

**Tabela 7.** Resposta à terapia de indução dos pacientes com LPMA.

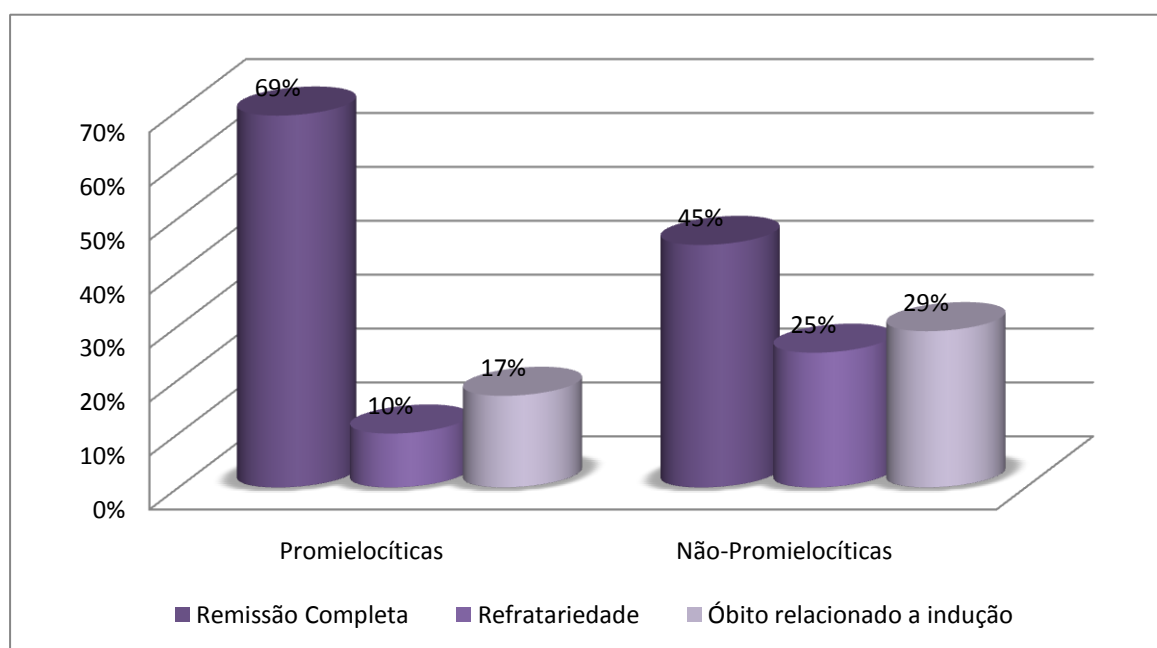
<b>Resposta ao tratamento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Remissão completa	20	69
Refratariedade	3	10
Óbito relacionado à indução	5	17
Sem informação	1	3
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

Dos 55 pacientes com leucemia não-LPMA que realizaram indução padrão, 25 (45,4%) atingiram remissão completa e ocorreram dezesseis (29%) óbitos durante a fase de pancitopenia pós-indução (Tabela 8) (Figura 5).

A correlação entre o subtipo de LMA, o padrão citogenético e a resposta a quimioterapia de indução está nos Anexos 3 e 4.

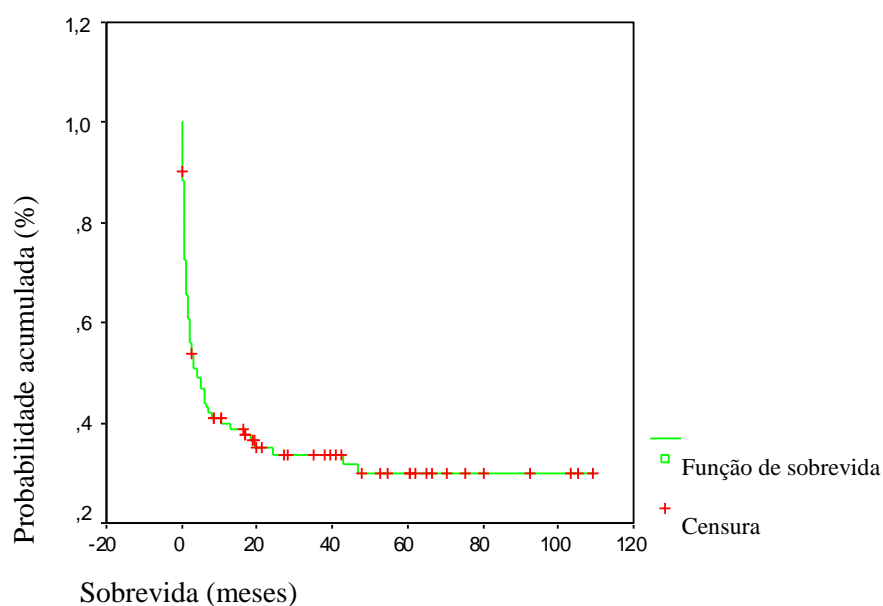
**Tabela 8.** Resposta à terapia de indução nos pacientes com leucemia não- LPMA.

Resposta ao tratamento	N	%
Remissão completa	25	45
Refratariedade	14	25
Óbito relacionado à indução	16	29
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100</b>

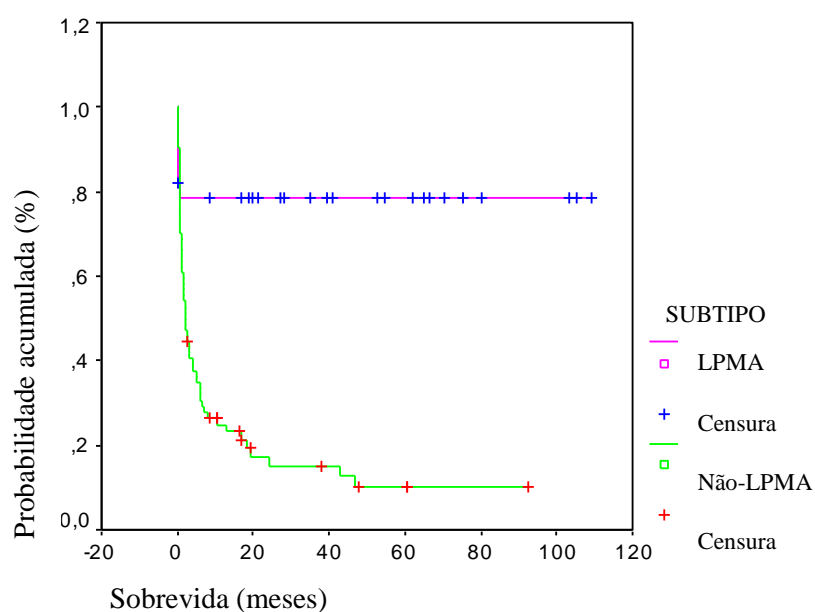
**Figura 5.** Comparação entre resposta a indução das LPMA e não-LPMA.

Ao analisar todos os casos estudados, observou-se mediana de sobrevida global de 4,17 meses (IC 95% de 0,83 a 7,51). **(Figura 6).**

Para os casos de LPMA, a média de sobrevida global foi de 85,8 meses (IC 95% 69,09 a 102,51), não sendo possível estabelecer mediana. As leucemias não-LPMA apresentaram mediana de 2,07 (IC 95% 1,26 a 2,87). O teste de hipóteses para paralelismo global entre as curvas rejeitou a hipóteses de paralelismo (teste de *Logrank* = 23,44;  $p < 0,05$ ). **(Figura 7)**



**Figura 6.** Curva de sobrevida global em meses.

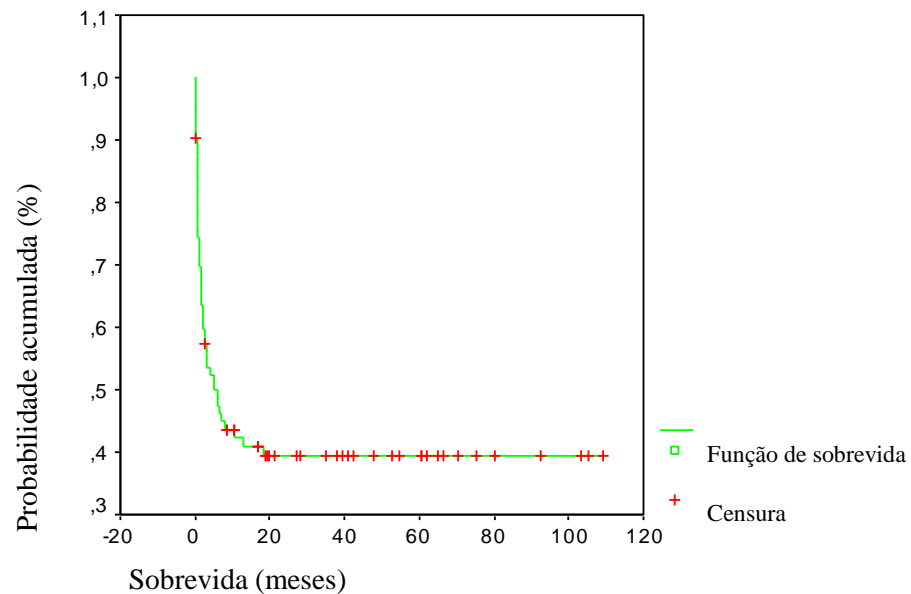


**Figura 7.** Comparação entre as curvas de sobrevida global das LPMAs e não-LPMAs.

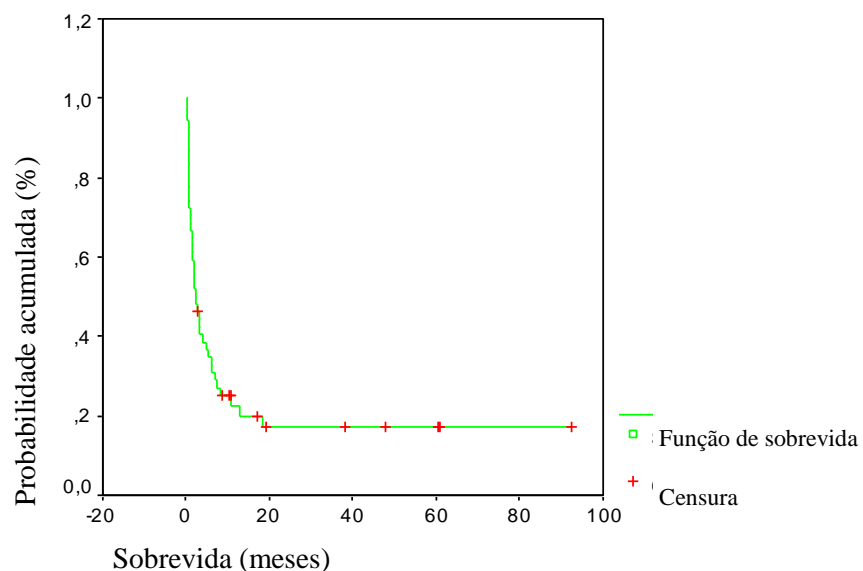
Se considerados apenas os pacientes com idade menor que setenta anos, a mediana de sobrevida global foi de 5,20 meses (IC 95% 1,24 a 9,16) (**Figura 8**). Já para os pacientes com idade superior a 70 anos, a mediana de sobrevida global foi de 1,10 meses (IC 95% 0,00 a 3,15).

Ao analisar separadamente os pacientes com leucemia não-LPMA e com idade  $\leq 70$  anos, a mediana de sobrevida global foi de 2,17 meses (IC 95% 0,66 a 3,68) (**Figura 9**).

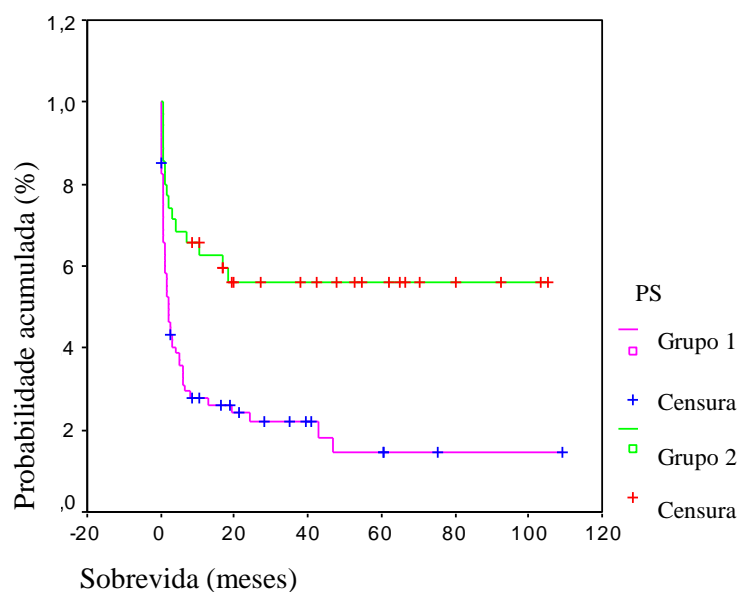
Ao analisar a sobrevida global considerando o PS, observa-se que no grupo 1 (PS 1 e 2) a média de sobrevida foi de 61,14 meses (IC 95% 44,25 a 78,02), não sendo possível calcular a mediana. Já a mediana de sobrevida do grupo 2 (PS 3 e 4) foi de 2 meses (IC 95% 1,05 a 2,95). O teste de hipóteses para paralelismo global entre as curvas rejeitou a hipótese de paralelismo (teste de *Logrank* = 14,11 com  $p = 0,0002$ ). (**Figura 10**)



**Figura 8.** Curva de sobrevida global dos pacientes com idade  $\leq 70$  anos.



**Figura 9.** Curva de sobrevida global das leucemias não-LPMA e com idade  $\leq 70$  anos.



**Figura 10.** Comparação entre as curvas de sobrevida global de pacientes com PS 1 e 2 (grupo 1) e PS 3 e 4 ( grupo 2).

Outro fator prognóstico analisado foi o número de leucócitos ao diagnóstico. Os pacientes com até 20.000 leucócitos apresentaram mediana de sobrevida global de 8,17 meses (IC 95% de 0,00 a 21,73); os pacientes com leucócitos entre 20.000 e 100.000 apresentaram mediana de 0,73 meses (IC 95% de 0,00 a 1,83); e os com mais de 100.000 leucócitos apresentaram mediana de sobrevida global de 1,63 meses (IC 95% de 0,00 a 7,09).

## 5 DISCUSSÃO

O estudo mostrou que a maioria dos pacientes atendidos no HU-UFSC foi do sexo masculino, com pequena diferença para o sexo feminino e razão de 1,1:1. Outros estudos nacionais demonstram razões semelhantes de casos entre os sexos<sup>10</sup>. A idade média foi de 49 anos, mais baixa que a encontrada em na literatura internacional<sup>3,8</sup> (65 anos) porém, similar a de estudos brasileiros<sup>10, 24, 25</sup>.

Cerca de 15% dos pacientes exerciam ocupações de risco, com destaque para os agricultores (13,3%), sendo a incidência menor que a encontrada nas estatísticas de Porto Alegre de 2000 a 2004, com 28% dos pacientes ocupando profissões de risco<sup>10</sup>.

Mais da metade da amostra era procedente da mesorregião da grande Florianópolis. Excetuando-se a mesorregião norte, houve número semelhante de casos entre as demais. O HU-UFSC, apesar de não ser a principal referência estadual em oncohematologia, atende parte importante da demanda local e estadual dessa especialidade. A pequena proporção de pacientes procedentes da mesorregião norte do estado deve-se a existência de um centro de referência na cidade de Joinville. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível a avaliação quanto à procedência rural ou urbana.

De 2000 a 2003, observou-se aumento progressivo do número de atendimentos e a partir de 2003, o número de casos se manteve entre 11 e 16 por ano.

Houve predomínio das LPMAs, com 28% dos casos, proporção maior que a encontrada no estudo de Teresina<sup>25</sup>, com 21% e Porto Alegre<sup>10</sup>, com 26%. É descrito na literatura maior incidência de LPMA em países latino americanos, chegando a 20-25%<sup>26</sup>, assim como na população espanhola e italiana<sup>21</sup>. As LMAs sem maturação apresentaram o segundo maior número de casos e as LMAs com maturação, que no estudo de Teresina aparece como o subtipo mais numeroso, foi responsável por apenas 10% dos casos<sup>25</sup>.

A maior parte dos pacientes apresentou PS 2 e 3, diferentemente do estudo de Porto Alegre no qual, a maioria apresentou PS 0 e 1<sup>10</sup>. Essa análise mostra que há diferença no perfil clínico dos pacientes desses estudos. Essa diferença pode ser explicada, pois no presente estudo não foram excluídos as leucemias secundárias e os pacientes idosos. Os idosos, por terem diversas comorbidades apresentam, em geral, pior PS e pior prognóstico. Além disso, o estudo retrospectivo dificulta a avaliação desse parâmetro, o que pode ter acentuado essa diferença.

O estudo citogenético foi realizado em 44,8% dos pacientes, sendo conclusivo em apenas 35,3% dos casos. É provável que a proporção real da realização do exame seja maior



que a encontrada, já que há uma porcentagem de perda de informações por ser um estudo retrospectivo. Como não há registro informatizado do exame no HU-UFSC essa perda pode ser significativa. A citogenética tornou-se ferramenta fundamental no diagnóstico e é o principal fator prognóstico das LMAs. Por estar associada à resposta ao tratamento pode auxiliar na definição do tratamento pós indução. Sendo assim, é necessário que seja realizado em todos os pacientes com possibilidade de terapia curativa.

Realizaram indução padrão 72,5% dos pacientes com leucemia não-LPMA e 45% deles obtiveram remissão completa. Na literatura internacional esse índice varia de 50 a 80%. No estudo de Porto Alegre<sup>10</sup> o índice de remissão foi de 74,5%, no de São Paulo, 63% e no de Minas Gerais, 41,4%<sup>25</sup>.

A mediana de sobrevida global dos pacientes com leucemia não-LPMA foi de 2,07 meses. Em 10,7 meses, 25% dos pacientes permaneciam vivos; Já no estudo de Porto Alegre<sup>10</sup>, em 26,6 meses, 25% dos pacientes permaneciam vivos. A divergência de resultados pode ser explicada pelo fato do perfil clínico dos pacientes ser diferente nos estudos comparados. No presente estudo não foram excluídos as leucemias secundárias e os pacientes idosos (> 70 anos) e a proporção de pacientes com PS elevado foi mais alta, como discutido anteriormente<sup>10</sup>. Cerca de 20% dos pacientes apresentavam mais de setenta anos. Em pacientes idosos a leucemia é considerada uma entidade clínica e biológica distinta. Sabe-se que os pacientes mais velhos apresentam pior prognóstico, maior proporção de citogenética desfavorável, maior incidência de leucemia secundária e maior resistência ao tratamento. Além desses fatores, a presença de comorbidades e a diminuição da reserva da medula óssea contribuem para piores resultados. A incidência de morte relacionada ao tratamento varia de 30 a 50%<sup>8</sup>.

Todos os pacientes com LPMA foram submetidos à quimioterapia de indução e o índice de remissão completa foi de 69%, com 10% de refratariedade e 17% de óbitos durante a indução. O índice de remissão em pacientes com LPMA foi aquém do esperado, já que na literatura internacional está em torno de 90%<sup>21</sup>. A média de sobrevida foi de 85,8 meses. Em 100 meses, mais de 75% dos pacientes permaneciam vivos. O que se observou foi um elevado número de pacientes com óbito durante a terapia de indução, o que muitas vezes está relacionado com a coagulopatia característica desse subtipo de leucemia. Por apresentar sobrevida elevada, houve nesse grupo de pacientes maior perda de seguimento como observado na curva de sobrevida.

Ao se comparar as curvas de sobrevida das LPMAs e não-LPMAs não se verificou paralelismo. A introdução do ATRA na terapia das LPMA mudou completamente o tratamento e a evolução dos doentes<sup>21</sup>. A sobrevida livre de doença e a sobrevida global

aumentaram drasticamente, tornando essa doença altamente curável. Esse é o primeiro modelo de tratamento baseado na ligação molecular de uma droga que induz a diferenciação terminal e apoptose celular. Estudo recente mostra uma taxa de remissão completa de 90-94% e sobrevida livre de doença em cinco anos maior que 90%<sup>23</sup>.

A sobrevida média dos pacientes com PS elevado (3 e 4) foi de 21,77 com mediana de 2 meses e dos pacientes com PS baixo (1 e 2) a média de sobrevida foi de 61,14, não sendo possível calcular mediana. Ao se comparar as curvas não se verificou paralelismo. O PS mostrou ser um fator prognóstico nesse estudo tal qual descrito na literatura.

A comparação entre as curvas de sobrevida de pacientes com idade inferior a 70 anos e com idade superior a 70 anos mostrou que não há paralelismo entre as curvas, podendo ser descartada a hipótese nula. Essas análises corroboram com o fato dos pacientes desse estudo apresentarem sobrevida menor que a de estudos nacionais, já que dois fatores de pior prognóstico (idade avançada e PS alto) foram maiores no presente estudo.

A maior parte dos pacientes apresentou menos de 20.000 leucócitos no diagnóstico. Apesar de ser descrito na literatura como fator prognóstico, o número de leucócitos não mostrou relação direta com a sobrevida dos pacientes.

A LMA é uma doença extremamente agressiva e, se não tratada, é fatal em semanas. A evolução no tratamento das LMAs é evidente, sobretudo nos pacientes jovens que toleram e respondem a altas doses de quimioterapia. Os pacientes idosos não toleram essas quimioterapias e a LMA costuma ser refratária. O que se busca no tratamento das LMAs são terapias específicas para cada subtipo e, sobretudo, estratégias imunológicas e moleculares, como nas LPMAs. Simultaneamente às terapias específicas, deve-se continuar e aprimorar o tratamento de suporte.

O olhar retrospectivo para as características epidemiológicas e clínicas, assim como para os resultados locais do tratamento das LMAs, auxiliará na evolução do manejo dos pacientes no HU-UFSC.

## 6 CONCLUSÃO

1. A idade média dos pacientes foi de 49 anos, com discreto predomínio do sexo masculino.
2. A maioria dos pacientes atendidos no HU/UFSC era procedente da mesorregião da grande Florianópolis.
3. A partir de 2003 o número de pacientes com LMA atendidos no HU-UFSC variou de 11 a 16/ano.
4. O subtipo de LMA mais numeroso foi a LPMA (27%) seguido pela LMA sem maturação (18%).
5. A maioria dos pacientes apresentava menos de 20.000 leucócitos no diagnóstico e PS 2 e 3 ao diagnóstico.
6. Realizaram análise citogenética 44,76% dos pacientes com padrão favorável em 13,3% dos casos.
7. Todos os pacientes com LPMA realizaram indução padrão. Desses 69% obtiveram remissão completa e 17% apresentaram óbito relacionado à terapia de indução.
8. Dos pacientes com leucemia não-LPMA 72,5% realizaram indução padrão e desses 45% obtiveram remissão completa e 29% apresentaram óbito relacionada com a indução.
9. A mediana de sobrevida global foi de 4,17 meses.
10. A média de sobrevida global para os pacientes com LPMA foi de 85,8 meses.
11. A mediana de sobrevida global dos pacientes com leucemia não-LPMA foi de 2,07 meses.
12. O PS alto (3 e 4) e a idade acima de 70 anos foram fatores de pior prognóstico..
13. O número de leucócitos ao diagnóstico não foi fator prognóstico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva GCd, PilgerII DA, CastroIII SMd, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2006;42(2).
2. Martins SLR, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2000;46(1).
3. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult Acute Myeloid Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):247-260.
4. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Schoen FJ. *Robbins e Cotran - Patologia Estrutural e Funcional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
5. Estey EH. Therapeutic Options For Acute Myelogenous Leukemia. *CANCER* 2001;92(5):1059-1073.
6. Kelly L, Gilliland D. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genetic* 2002;3:179-198.
7. Frohling S, Scholl C, Gilliland D, Levine R. Genetics of myeloid malignancies - pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2005;23:6285-6295.
8. Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004;50:197-222
9. Tallman MS, Gilliland G, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *BLOOD* 2005;106(4):1154-1163.
10. Bittencourt RI, FernandesII FB, PazII AA, FogliattoII L, AstigarragaII CC, FriederichII JR, et al. Leucemia mielóide aguda: o olhar dos anos 2000 no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(3).
11. Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Estatística do câncer. (acesso de 16 de setembro de 2010). Disponível em [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
12. Kolitz JE. Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 2006;134:555-572.
13. Youn B-S, Mantel C, Broxmeyer H. Chemokines, chemokine receptor and hematopoiesis. *Imunnol Rev* 2000;17:150-174.
14. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 1999;341(14):1051- 1062.
15. Swirsky D, Richards S. Laboratory diagnosis of acute myeloid leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2001;14(1):1-17.

16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French American British Cooperative Group. *ANN Int Med* 1985;103:620-625.
17. Jennings DC, Foon AK. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997;90:2863-2892.
18. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *British Journal of Haematology* 2006;135:450-474.
19. Heerema-McKenney A, Arber DA. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:633-654.
20. Hamerschlag N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2008;84(4).
21. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009 113:1875-1891.
22. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G. Molecular remission in PML/RAR acute promyelocytic leukemia by combined all trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *BLOOD* 1997;90:1014-1021.
23. Wang Z-Y, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111(5):2505-2515.
24. Bittencourt I R, Fogliato I L, Daudt I L, Bittencourt I HNS, Friederich I JR, Fernandes I F, et al. Leucemia Mielóide Aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre - RS. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v.25 n.1 São José do Rio Preto jan./mar. 2003 2003;25(1).
25. Rego MFN, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(3).
26. Jácomo RH, Figueiredo-Pontes LLd, Rego EM. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008;54(1).

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

## ANEXOS

### Anexo 1. Ficha de coleta de dados.

#### HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UFSC – SERVIÇO DE HEMATOLOGIA FICHA DE COLETA DE DADOS – LMA

**Data preenchimento** ..... / ..... / ..... **Excluído** ☐ não ☐ sim - Nunca fez tratamento para doença oncohematológica no HU ☐ não ☐ sim  
Excluído por outro motivo.....

**Nome:** ..... **Registro:**.....  
Idade: .....Data de nascimento: ..... / ..... / .....Sexo:..... Raça: ..... Peso: ..... Altura: ..... SC: .....  
G. Instrução: ..... Naturalidade: ..... Procedência: .....  
**Profissão:** ( )Agricultor ( )Cabeleireiro ( )Eletricista ( )Outra .....

**RECIDIVA:** ☐1<sup>a</sup>. ☐2<sup>a</sup>. ☐3<sup>a</sup>. **DATA:** ..... / ..... / .....

**Data da primeira consulta:** ..... / ..... / ..... **Data da última consulta:** ..... / ..... / .....  
**Número de internações pela doença hematológica:**..... **COLETA HLA:** ..... / ..... / ..... HLA Compatível ☐ não ☐ sim  
**Comorbidades:** .....  
**Índice Charlson:** ..... **Performance status ECOG** .....  
**Exposição a Ag citotóxico e RTX:**.....  
**Fumante** ☐ não ☐ sim (.... cig/dia ..... anos; parou há ..... anos) **Drogas ilícitas** ☐ não ☐ sim (Tipos: ☐ maconha ☐ cocaína inalada  
☐ cocaína endovenosa ☐ craque ☐ outros .....; parou há ..... anos)  
**Bebida alcoólica:** ☐ não ☐ sim (..... dias/semana Tipos: ☐ vinho ☐ destilado ☐ cerveja; parou há ..... anos)

#### DATA DIAGNÓSTICO ...../...../.....

**DIAGNÓSTICO:** ..... **CID-10:** ..... **Morfológico:** .....  
**Secundária a SMD:** ☐ não ☐ sim **Data início sintomas:** ..... / ..... / .....  
**Esplenomegalia** ☐ não ☐ sim **Hepatomegalia:** ☐ não ☐ sim **Linfonodos aumentados:** ☐ não ☐ sim  
**Data dos exames PRÉ-INDUÇÃO:** ..... / ..... / ..... **LDH elevado:** ☐ não ☐ sim .....  
**Ht:** ..... % **Hb:** ..... g/dl **Leucócitos:** ..... /mm<sup>3</sup> **Neutrófilos:** ..... % ..... /mm<sup>3</sup> **Eosino** ..... % .....  
**Linfócitos:** ..... % ..... /mm<sup>3</sup> **Mono** ..... % ..... /mm<sup>3</sup> **Blastos:** ..... % ..... /mm<sup>3</sup> **Plaquetas:** ..... /mm<sup>3</sup>  
**TAP(RNI):** ..... **TPPA (rel. D/N):** ..... **TT (seg):** ..... **AT-III:** ..... **Fibrinogênio:** ..... **Alb.:** ..... g/dl **TGO:** .....  
**TGP:** ..... **FA** ..... **GGT:** ..... **Creat.:** ..... mg/dl **Glicemia:** ..... mg/dl **Outros:** .....  
**HIV** ☐ não ☐ sim **HCV** ☐ não ☐ sim **HBsAg** ☐ não ☐ sim **Anti HBc** ☐ não ☐ sim **Anti HBs** ☐ não ☐ sim **VDRL** ☐ não ☐ sim **HTLV** ☐ não  
☐ sim **EBV** ☐ não ☐ sim **CMV** ☐ não ☐ sim **Toxo** ☐ não ☐ sim  
**ECOCARDIOGRAMA PRÉ- QT:** ...../...../.....:FE:.....%.....  
**MIELOGRAMA:** ...../...../.....:

**Imunofenotipagem:** ..... / ..... / ..... **Material:** ☐ Sangue periférico; ☐ MO; ☐ Líquor; ☐ Outro:.....  
**Marcadores positivos:** .....  
**Marcadores negativos:** .....  
**Conclusão:** .....

**CITOGENÉTICA:** ...../...../.....: .....

**PCR:** ..... / ..... / .....: ☐ t(15;17) ☐ t(8;21) ☐ t (9;22) ☐ Outras:.....  
**MDR (resistencia a multiplas drogas):** ..... / ..... / .....: ☐ PGP ☐ MRP ☐ PMRP ☐ Outras:.....

#### TRATAMENTO

**Leucoaférese** ☐ não ☐ sim...../...../..... **Citoredução** ☐ não ☐ sim ...../...../..... ☐ VCR ☐ Hydrea ☐ ARA-C.....

**Quimioterapia de INDUÇÃO 1: Data início:** ..... / ..... / .....

**Dose/dia Ara-C:** ..... mg (D..... – D.....) **Dose/dia antraciclina** ..... mg (D..... – D..... ou D.....; D.....; D.....)

**Dose total da antraciclina utilizada:** ☐ Mitoxantrona ..... mg ☐ Daunorubicina ..... MG

**Tretinoína:** ☐ não ☐ sim. **Início:** ...../...../..... **Término:** ...../...../..... **Dose/dia:** ..... mg

**Dose/dia Etoposide:** ..... mg (D..... – D.....) **Outros:** ☐ Fludarabina ..... mg/dia ..... dias ☐ Filgrastima ..... mcg/dia ..... dias

**ECOCARDIOGRAMA pós- QT:** ...../...../.....:FE:.....%.....

**MIELOGRAMA:** ...../...../.....:

.....  
**Imunofenotipagem:** ..... / ..... / ..... **Material:** ☐Sangue periférico; ☐MO; ☐Líquor; ☐Outro:.....  
**Marcadores positivos:** .....  
**Marcadores negativos:**.....  
**Conclusão:** .....  
**Resposta terapêutica** ☐não ☐sim. **Blastos:** MO.....%.....mm<sup>3</sup> SP.....%.....mm<sup>3</sup>

*Complicações clínicas durante QT de INDUÇÃO 1:*

**Infecção:** ☐não ☐sim Local: ..... **Agente etiológico (hemo/uropcultura):** .....  
**Trombose:** ☐não ☐sim Local: ..... **Dor:** ☐não ☐sim Local: ..... Percepção da dor (0-10): .....  
**Náusea:** ☐não ☐sim **Vômito:** ☐não ☐sim **Hemorragia:** ☐não ☐sim Local: .....  
**Transfusão de sangue:** ☐não ☐sim (CP:..... Pool:..... Aférese plaq:..... CH:..... CHIL:..... última transfusão: ..... / ..... / .....  
**Tempo de neutropenia** (neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup>) em categorias: (A) até 7 dias (B)8 – 14 dias (C)15 – 21 dias (D)> 21 dias  
**Data do início da neutropenia:** ..... / ..... / ..... **Total..... dias Categoria** (A, B, C ou D): .....  
**Data do início da recuperação da neutropenia:** ..... / ..... / .....

Caso não tenha obtido resposta completa pós primeira indução fará uma segunda indução:

**Quimioterapia de INDUÇÃO 2: Data início:** ..... / ..... / .....

Dose/dia Ara-C: ..... mg (D..... – D.....) Dose/dia antraciclina ..... mg (D..... – D..... ou D.....; D.....; D.....)  
Dose total da antraciclina utilizada: ☐Mitoxantrona ..... mg ☐Daunorubicina ..... MG  
Tretinoína: ☐não ☐sim. Início: ...../...../..... Término: ...../...../..... Dose/dia: ..... mg  
Dose/dia Etoposide: ..... mg (D..... – D.....) Outros: ☐Fludarabina ..... mg/dia ..... dias ☐Filgrastima ..... mcg/dia ..... dias  
ECOCARDIOGRAMA pós- QT: ...../...../.....:FE:.....%.....  
MIELOGRAMA: ...../...../.....:.....

.....  
**Imunofenotipagem:** ..... / ..... / ..... **Material:** ☐Sangue periférico; ☐MO; ☐Líquor; ☐Outro:.....  
**Marcadores positivos:** .....  
**Marcadores negativos:**.....  
**Conclusão:** .....  
**Resposta terapêutica** ☐não ☐sim. **Blastos:** MO.....%.....mm<sup>3</sup> SP.....%.....mm<sup>3</sup>

*Complicações clínicas durante a QT de INDUÇÃO 2:*

**Infecção:** ☐não ☐sim Local: ..... **Agente etiológico (hemo/uropcultura):** .....  
**Trombose:** ☐não ☐sim Local: ..... **Dor:** ☐não ☐sim Local: ..... Percepção da dor (0-10): .....  
**Náusea:** ☐não ☐sim **Vômito:** ☐não ☐sim **Hemorragia:** ☐não ☐sim Local: .....  
**Transfusão de sangue:** ☐não ☐sim (CP:..... Pool:..... Aférese plaq:..... CH:..... CHIL:..... última transfusão: ..... / ..... / .....  
**Tempo de neutropenia** (neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup>) em categorias: (A) até 7 dias (B)8 – 14 dias (C)15 – 21 dias (D)> 21 dias  
**Data do início da neutropenia:** ..... / ..... / ..... **Total..... dias Categoria** (A, B, C ou D): .....  
**Data do início da recuperação da neutropenia:** ..... / ..... / .....

**Quimioterapia de CONSOLIDAÇÃO: Data início:** ..... / ..... / .....

Dose/dia Ara-C: ..... mg (D..... – D.....) Dose/dia antraciclina ..... mg (D..... – D..... ou D.....; D.....; D.....)  
Dose total da antraciclina utilizada: ☐Mitoxantrona ..... mg ☐Daunorubicina ..... MG  
Tretinoína: ☐não ☐sim. Início: ...../...../..... Término: ...../...../..... Dose/dia: ..... mg  
Dose/dia Etoposide: ..... mg (D..... – D.....) Outros: ☐Fludarabina ..... mg/dia ..... dias ☐Filgrastima ..... mcg/dia ..... dias  
ECOCARDIOGRAMA pós- QT: ...../...../.....:FE:.....%.....  
MIELOGRAMA: ...../...../.....:.....

.....  
**Imunofenotipagem:** ..... / ..... / ..... **Material:** ☐Sangue periférico; ☐MO; ☐Líquor; ☐Outro:.....  
**Marcadores positivos:** .....  
**Marcadores negativos:**.....  
**Conclusão:** .....  
**Recidiva** ☐não ☐sim. Data da recidiva: ...../...../..... **Encaminhado:** ATMO( ) aloTMO( ) Data: ...../...../.....

*Complicações clínicas durante a QT de CONSOLIDAÇÃO:*

**Infecção:** ☐não ☐sim Local: ..... **Agente etiológico (hemo/uropcultura):** .....  
**Trombose:** ☐não ☐sim Local: ..... **Dor:** ☐não ☐sim Local: ..... Percepção da dor (0-10): .....  
**Náusea:** ☐não ☐sim **Vômito:** ☐não ☐sim **Hemorragia:** ☐não ☐sim Local: .....  
**Transfusão de sangue:** ☐não ☐sim (CP:..... Pool:..... Aférese plaq:..... CH:..... CHIL:..... última transfusão: ..... / ..... / .....  
**Tempo de neutropenia** (neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup>) em categorias: (A) até 7 dias (B)8 – 14 dias (C)15 – 21 dias (D)> 21 dias  
**Data do início da neutropenia:** ..... / ..... / ..... **Total..... dias Categoria** (A, B, C ou D): .....  
**Data do início da recuperação da neutropenia:** ..... / ..... / .....

**Quimioterapia de INTENSIFICAÇÃO 1: Data início:** ..... / ..... / .....

Dose/dia Ara-C: ..... mg (D..... – D.....) Dose/dia antraciclina ..... mg (D..... – D..... ou D.....; D.....; D.....)  
Dose total da antraciclina utilizada: ☐Mitoxantrona ..... mg ☐Daunorubicina ..... MG  
Tretinoína: ☐não ☐sim. Início: ...../...../..... Término: ...../...../..... Dose/dia: ..... mg  
Dose/dia Etoposide: ..... mg (D..... – D.....) Outros: ☐Fludarabina ..... mg/dia ..... dias ☐Filgrastima ..... mcg/dia ..... dias



ECOCARDIOGRAMA pós- QT: ...../...../.....FE:.....%.....  
MIELOGRAMA: ...../...../.....: .....

Imunofenotipagem: ..... / ..... / ..... Material: ☐Sangue periférico; ☐MO; ☐Líquor; ☐Outro:.....

Marcadores positivos: .....

Marcadores negativos: .....

Conclusão: .....

Recidiva ☐não ☐sim. Data da recidiva: ...../...../..... Encaminhado: ATMO( ) aloTMO( ) Data: ...../...../.....

#### Complicações clínicas durante a QT de INTENSIFICAÇÃO 1:

Infecção: ☐não ☐sim Local: ..... Agente etiológico (hemo/uropcultura): .....

Trombose: ☐não ☐sim Local: ..... Dor: ☐não ☐sim Local: ..... Percepção da dor (0-10): .....

Náusea: ☐não ☐sim Vômito: ☐não ☐sim Hemorragia: ☐não ☐sim Local: .....

Transfusão de sangue: ☐não ☐sim (CP:..... Pool:..... Aférese plaq:..... CH:..... CHIL:..... última transfusão: ..... / ..... / .....

Tempo de neutropenia (neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup>) em categorias: (A) até 7 dias (B)8 – 14 dias (C)15 – 21 dias (D)> 21 dias

Data do início da neutropenia: ..... / ..... / ..... Total..... dias Categoria (A, B, C ou D): .....

Data do início da recuperação da neutropenia: ..... / ..... / .....

Quimioterapia de INTENSIFICAÇÃO 2: Data início: ..... / ..... / ..... Data do término: ..... / ..... / .....

Dose/dia Ara-C: ..... mg (D..... – D.....) Dose/dia antraciclina ..... mg (D..... – D..... ou D.....; D.....; D.....)

Dose total da antraciclina utilizada: ☐Mitoxantrona ..... mg ☐Daunorubicina ..... MG

Tretinoína: ☐não ☐sim. Início: ...../...../..... Término: ...../...../..... Dose/dia: ..... mg

Dose/dia Etoposide: ..... mg (D..... – D.....) Outros: ☐Fludarabina ..... mg/dia ..... dias ☐Filgrastima ..... mcg/dia ..... dias

ECOCARDIOGRAMA pós- QT: ...../...../.....FE:.....%.....

MIELOGRAMA: ...../...../.....: .....

Imunofenotipagem: ..... / ..... / ..... Material: ☐Sangue periférico; ☐MO; ☐Líquor; ☐Outro:.....

Marcadores positivos: .....

Marcadores negativos: .....

Conclusão: .....

PCR: ..... / ..... / ..... ☐t(15;17) ☐t(8;21) ☐t(9;22) ☐Outras:.....

Recidiva ☐não ☐sim. Data da recidiva: ...../...../..... Encaminhado: ATMO( ) aloTMO( ) Data: ...../...../.....

#### Complicações clínicas durante a QT de INTENSIFICAÇÃO 2:

Infecção: ☐não ☐sim Local: ..... Agente etiológico (hemo/uropcultura): .....

Trombose: ☐não ☐sim Local: ..... Dor: ☐não ☐sim Local: ..... Percepção da dor (0-10): .....

Náusea: ☐não ☐sim Vômito: ☐não ☐sim Hemorragia: ☐não ☐sim Local: .....

Transfusão de sangue: ☐não ☐sim (CP:..... Pool:..... Aférese plaq:..... CH:..... CHIL:..... última transfusão: ..... / ..... / .....

Tempo de neutropenia (neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup>) em categorias: (A) até 7 dias (B)8 – 14 dias (C)15 – 21 dias (D)> 21 dias do início da neutropenia: ..... / ..... / ..... Total..... dias Categoria (A, B, C ou D): ..... Data do início da recuperação da neutropenia: ..... / ..... / .....

Anti-emese: Plasil ☐não ☐sim Dramin B6 DL ☐não ☐sim Ondazentron 08mg/dia ☐não ☐sim Ondazentron 16mg/dia ☐não ☐sim

Ondazentron 32mg/dia ☐não ☐sim Decadron 20mg ☐não ☐sim

Miocardioptia pós QT: ☐não ☐sim Reverteu a miocardioptia com tratamento: ☐não ☐sim

Drogas utilizadas no tratamento da miocardioptia: .....

Tempo de tratamento: ..... dias; ..... meses; ..... anos Duração da doença: ..... dias; ..... meses; ..... anos

#### MANUTENÇÃO PARA AS LEUCEMIAS PROMIELOCÍTICAS AGUDAS:

☐Tretinoína ..... mg/dia por 15dias a cada 3 meses, Metotrexate ..... mg/dia semanal, Purinetol ..... mg/dia diariamente – LPMA

Data do início: ..... / ..... / ..... Data do término: ..... / ..... / .....

Desistiu do tratamento: ☐não ☐sim Data: ..... / ..... / ..... Óbito: ☐não ☐sim Data: ..... / ..... / .....

Morte: ( ) durante internação pós-alta: ( )até 3 meses ( )até 6 meses ( )até 12 meses ( )> 12 meses Quantos anos:.....

Data: ...../...../..... Causa:.....

#### EXAMES:

Imunofenotipagem: ..... / ..... / ..... Material: ☐Sangue periférico; ☐MO; ☐Líquor; ☐Outro:.....

Marcadores positivos: .....

Marcadores negativos: .....

Conclusão: .....

Imunofenotipagem: ..... / ..... / ..... Material: ☐Sangue periférico; ☐MO; ☐Líquor; ☐Outro:.....

Marcadores positivos: .....

Marcadores negativos: .....

Conclusão: .....

ANÁTOMO PATOLÓGICO: .../.../...: (Material:.....) .....  
.....

OUTROS: .../.../...: .....  
.....  
.....

**Outras informações:** .....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Anexo 2. Certificado do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos**

Certificado

[http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto\\_cep/ce](http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/ce)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** N° 913

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR 99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO****PROCESSO:** 913      **FR:** 359548**TÍTULO:** Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário - UFSC.**AUTOR:** Joanita Angela Gonzaga Del Moral, Luiza Haendchen Bento, Thais Helena Otto da Silva

FLORIANÓPOLIS, 30 de Agosto de 2010.

Coordenador do CEPSH/UFSC

**Profª Magda Santos Koerich**  
Subcoordenadora  
CEPSH/PRPE/UFSC

**Anexo 3.** Correlação entre subtipo de LMA, citogenética e resposta à terapia de indução nas leucemias não-LPMAs (N=55)

Subtipo LMA	Citogenética	Resposta à indução
M0	N/R*	Óbito
M0	N/R	Óbito
M1	Inconclusivo	Remissão completa
M1	N/R	Remissão completa
M1	Prognóstico desfavorável	Refratariedade
M1	N/R	Óbito
M1	Prognóstico intermediário	Refratariedade
M1	Prognóstico desfavorável	Remissão completa
M1	N/R	Óbito
M1	N/R	Remissão completa
M1	Prognóstico intermediário	Remissão completa
M1	Inconclusivo	Remissão completa
M1	Prognóstico desfavorável	Refratariedade
M1	Prognóstico desfavorável	Remissão completa
M1	Prognóstico intermediário	Remissão completa
M1	N/R	Remissão completa
M2	N/R	Óbito
M2	N/R	Óbito
M2	Inconclusivo	Remissão completa
M2	N/R	Óbito
M2	N/R	Refratariedade
M2	N/R	Remissão completa
M2	N/R	Remissão completa
M4	N/R	Refratariedade
M4	Prognóstico desfavorável	Remissão completa
M4	N/R	Refratariedade
M4	Prognóstico intermediário	Óbito
M4	Inconclusivo	Remissão completa
M4	N/R	Remissão completa
M4	N/R	Remissão completa
M4	N/R	Remissão completa
M4	Prognóstico intermediário	Óbito
M4	N/R	Remissão completa
M4	N/R	Refratariedade
M5	N/R	Óbito
M5	N/R	Remissão completa
M5	N/R	Óbito
M5	N/R	Remissão completa
M5	Prognóstico intermediário	Refratariedade
M5	Inconclusivo	Refratariedade
M5	N/R	Refratariedade
M5	N/R	Remissão completa
M5	Inconclusivo	Remissão completa
M5	N/R	Remissão completa
M6	N/R	Refratariedade
M6	Prognóstico intermediário	Remissão completa
Bifenotípica	N/R	Óbito
Bifenotípica	N/R	Óbito
DML*	Inconclusivo	Refratariedade

DML	Inconclusivo	Óbito
DML	Inconclusivo	Refratariedade
DML	Inconclusivo	Refratariedade
DML	N/R	Remissão completa
S/SD*	N/R	Óbito
S/SD	Prognóstico desfavorável	Óbito

N/R: não realizado

DML – displasia de múltiplas linhagens

S/I- sem informação

S/SD – sem subtipo definido

**Fonte:** SAME-HU-UFSC

#### **Anexo 4.** Correlação entre a citogenética e resposta à indução nas LPMAs (N=29)

Subtipo	Citogenética	Resposta à indução
M3	Prognóstico favorável	Refratariedade
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	N/R	S/I*
M3	Prognóstico intermediário	Remissão completa
M3	Prognóstico desfavorável	Óbito
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	N/R	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	Prognóstico intermediário	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	N/R	Refratariedade
M3	Prognóstico favorável	Óbito
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	Prognóstico intermediário	Remissão completa
M3	N/R	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	N/R	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Refratariedade
M3	N/R	Remissão completa
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	N/R	Remissão completa
M3	N/R	Óbito
M3	N/R	Óbito
M3	Prognóstico favorável	Remissão completa
M3	N/R	Óbito
M3	Prognóstico desfavorável	Remissão completa

**Fonte:** SAME-HU-UFSC